



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

Kombinationstherapie bei postmenopausaler Osteoporose führt zu dichteren Knochen als Monotherapie

Markun, Stefan

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001403>

Other titles: Combination therapy in postmenopausal osteoporosis leads to denser bones than monotherapy

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-90679>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Markun, Stefan (2013). Kombinationstherapie bei postmenopausaler Osteoporose führt zu dichteren Knochen als Monotherapie. *Praxis*, 102(19):1203-1204.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001403>

Kombinationstherapie bei postmenopausaler Osteoporose führt zu dichteren Knochen als Monotherapie

Frage:

Ist die Kombination aus PTH-Analagon Teriparatid (Forsteo) und Denosumab (Prolia) wirksamer gegen postmenopausale Osteoporose als eine Monotherapie mit diesen Substanzen?

Hintergrund:

Die Behandlung der Osteoporose erfolgt primär mit antiresorptiven Substanzen, wie Bisphosphonaten, selektive Östrogen Rezeptor Modulatoren, Calcitonin und seit neuerem auch Denosumab. Denosumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der die Aktivierung von Osteoklasten verhindert. Ein anderes Wirkungsprinzip hat Teriparatid. Dieses Analog des Parathormons wirkt durch eine pulsatile Verabreichungsweise anabol. Bemühungen Osteoprosemedikamente zu kombinieren waren bisher nicht sehr erfolgreich. Diese Studie untersucht, ob sich durch eine Kombination von Teriparatid und Denosumab ein besserer Therapieerfolg erzielen lässt, als mit beiden Substanzen alleine.

Einschlusskriterien:

- Frauen 45 Jahre alt oder älter T-Score <-2.5 an Lendenwirbelsäule (LWS), Hüfte, Schenkelhals oder Radius; oder T-Score <-2.0 einer dieser Regionen mit mindestens einem zusätzlichem Risikofaktor für Frakturen (Status nach Fraktur im Alter >50 Jahre oder Fraktur bei einem Elternteil im Alter >50 Jahre, Status nach Hyperparathyroidismus, Unfähigkeit mit erhobenen Armen aus einem Stuhl aufzustehen, Rauchen)
- Mindestens 36 Monate nach der letzten Menstruation (oder bei hysterektomierten Frauen FSH Spiegel >40 IU/L)

Ausschlusskriterien:

- Hyperkalzämie, Hyperparathyroidismus, Vitamin D Mangel, sonstige Knochenkrankheiten, Anämie, St.n. Malignom oder Strahlentherapie, gesteigerter Alkoholkonsum, schwere Krankheiten von Herz, Lunge, Leber, Nieren oder Psyche.
- Diverse Vorbehandlungen der Osteoporose, u.a. Behandlung mit oralen Bisphosphonaten oder Kortikosteroiden bis zu 6 Monate vor Studienbeginn

Studiendesign und Methode:

1:1:1 randomisierte Studie, verblindete Auswertung der Messresultate

Studienort:

Boston (USA)

Interventionen:

- Gruppe Teriparatid: Täglich 20mg Teriparatid s.c.
- Gruppe Antikörper: 6-monatlich 60mg Denosumab s.c.
- Gruppe Kombination: Täglich 20mg Teriparatid s.c. plus 6-monatlich 60mg Denosumab s.c.

Outcome:

Primärer Outcome

- Prozentuale Änderung der Knochendichte der LWS nach 12 Monaten Behandlung

Sekundäre Outcomes

- Änderung der Knochendichte von Hüfte, Schenkelhals und Radius

- Änderungen von Biomarkern für Osteoblastenaktivität (Osteocalcin), Kollagensynthese (PINP) und Knochenresorption (Beta-CTX)

Resultat:

- Von ursprünglich 100 rekrutierten Patientinnen konnten 94 in der Studie ausgewertet werden. Die Patientinnen waren im Mittel 66 Jahre alt, der mittlere T-Score der LWS lag zwischen -1.6 und -2.0
- Nach 12 Monaten hatte die Knochendichte der LWS in allen Gruppen signifikant zugenommen. Die Zunahme in der Kombinationstherapie-Gruppe war signifikant stärker (9%) im Vergleich mit Denosumab und Teriparatid alleine (Zunahmen um 6%).
- Die Zunahme der Knochendichte war auch beim Schenkelhals und der Hüfte signifikant stärker ausgeprägt unter Kombinationstherapie (Schenkelhals: Kombinationstherapie: plus 4%, Denosumab plus 2%, Teriparatid plus 1%; Hüfte: Kombinationstherapie: plus 5%, Denosumab plus 3%, Teriparatid plus 1%). Die Knochendichte des Radius nahm unter Denosumab alleine, sowie der Kombinationsbehandlung leicht zu (kein signifikanter Unterschied), bei gleichzeitiger Abnahme der Knochendichte unter Teriparatid alleine (signifikant).
- Alle Biomarker für den Knochenumsatz waren unter Teriparatid Monotherapie signifikant höher als in den anderen Gruppen. Beta-CTX, der Biomarker für die Knochenresorption zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Kombinationsbehandlung und der Denosumab Monotherapie.

Kommentar:

- Die radiologischen Resultate sprechen für eine messbar überlegene Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung.
- Die Biomarker sind schwerer zu interpretieren. Die höheren Werte aller Marker unter Teriparatid Monotherapie (rein anabole Therapie) sprechen für einen erhöhten Knochenumsatz (Neubildung und Abbau gleichzeitig). Die Resorptionshemmung mit Denosumab (gemessen durch Beta-CTX) war gleich stark, unter Denosumab Monotherapie und Kombinationsbehandlung. Teriparatid verminderte somit die Resorptionshemmung von Denosumab nicht. Dies spricht zusätzlich zu den radiologischen Resultaten für eine effektive Kombinierbarkeit der Substanzen. Die Mechanismen des Knochenumsatzes, sowie der pharmakologischen Eingriffe sind jedoch noch nicht vollständig verstanden. Wie vollständig und korrekt die bekannten Modelle und Biomarker diese Mechanismen abbilden ist unklar.
- Insgesamt korrelieren die Biomarker mit dem Knochenumsatz und die Knochendichte korreliert gut mit dem Frakturrisiko, am Ende sind sie aber Surrogatparameter. Das eigentliche Ziel ist das Verhindern von Frakturen. Dieser Wirkungsnachweis muss für die Kombinationsbehandlung noch erbracht werden.

Literatur:

Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomized trial. Lancet May 2013

Verfasser:

Stefan Markun